

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1923-1924. — N° 25.

La

Leucémie lymphoïde chronique à type splénique pur

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 Novembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean COFFINEY

né à Orléans (Loiret), le 11 Mars 1900.



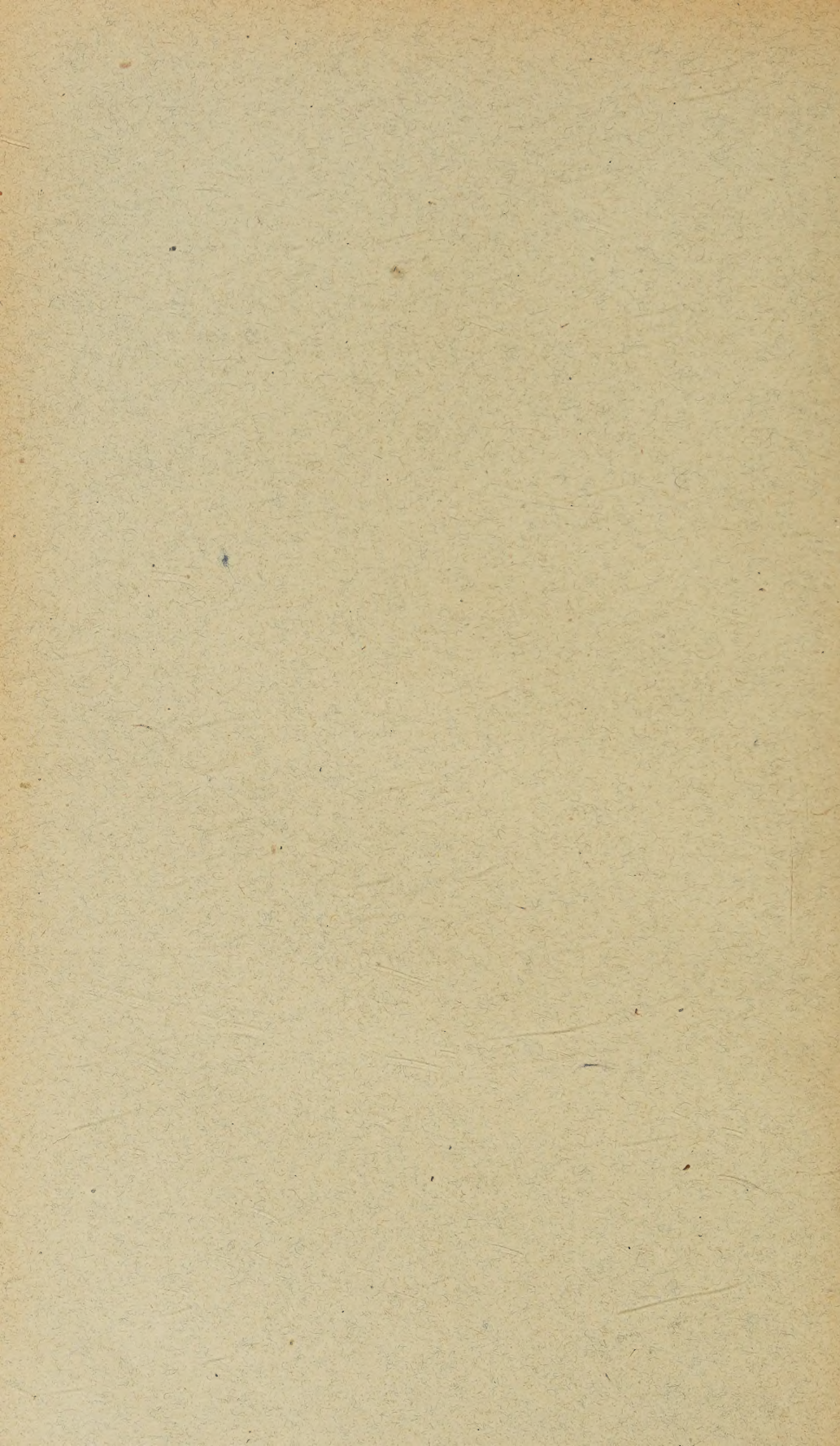
VALENCE

Imprimerie CHARPIN & REYNE

13, Boulevard Bancel, 13

Téléphone 0-27

1923



La Leucémie lymphoïde chronique

à type splénique pur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1923-1924. — N° 25.

La
Leucémie lymphoïde chronique
à type splénique pur

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 Novembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean COFFINEY

né à Orléans (Loiret), le 11 Mars 1900.



VALENCE

Imprimerie CHARPIN & REYNE

13, Boulevard Bancel, 13

Téléphone 0-27

1923

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire..... M. H. HUGOUNENQ.
 Doyen..... M. J. LEPINE.
 Assesseur..... M. ROQUE.

Professeurs honoraires

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
 LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE A., TEISSIER.

Professeurs

Cliniques médicales.....	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE J.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	WEILL.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	POLLOSSON A.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie.....	BRETIN.
Histologie.....	GUIART.
Physiologie.....	LATARJET.
Pathologie interne.....	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON.
Anatomie pathologique.....	COLLET.
Chirurgie opératoire.....	MOURIQUAND.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT.
Médecine légale.....	VILLARD.
Hygiène.....	ARLOING F.
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie.....	COURMONT P.
	PIC.
	X.

Professeurs titulaires sans chaire

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale.....	BARRAL.
— — Urologie.....	GAYET.

Chargés de cours complémentaires

Anatomie topographique.....	MM. PATEL.
Orthopédie.....	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale.....	LERICHE.
Stomatologie.....	TELLIER.

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER V.	MAZEL.
GARIN.	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
SAVY.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
FROMENT.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER André.
THEVENOT Lucien.	FLORENCE G.	REENTER.	CHALIER Joseph.
PIÉRY.	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
			CORDIER Pierre.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. WEILL, Président ; ARLOING F., Assesseur
 MM. FAYRE et CHALIER J., agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Ma vive affection ;
Ma profonde reconnaissance.

A MON FRÈRE
LE MÉDECIN-MAJOR RENÉ COFFINEY

Affectueusement.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR WEILL

*Professeur de Clinique des Maladies infantiles
à la Faculté de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur*

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse. Nous lui présentons nos respectueux hommages.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND ARLOING

*Professeur de Médecine expérimentale et comparée
et de Bactériologie à la Faculté de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur*

Qui nous fit un si excellent accueil à son laboratoire ; nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour son enseignement si clair, les conseils, les encouragements qu'il ne nous ménagea pas ; nous le prions de croire à notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. DUFOUT

*Ancien Chef de Clinique des Maladies infantiles
Chef des travaux de Médecine expérimentale et comparée
et de Bactériologie à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Lyon*

Il nous a inspiré le sujet de notre thèse et nous a toujours aimablement prodigué ses conseils. Qu'il trouve ici l'expression de notre vive et dévouée gratitude.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-MAJOR DE 1^{re} CLASSE FONTANEL

Répétiteur à l'Ecole du Service de Santé Militaire

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il fut pour nous un Maître toujours bienveillant. Il nous donna en toute occasion les conseils les plus éclairés, nous guida pas à pas dans la rédaction de notre thèse. Nous lui vouons une profonde reconnaissance. Qu'il veuille bien accepter l'assurance de notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOUTOT

Ancien Chef de Clinique de Dermatologie

et syphillographie à la Faculté de Médecine

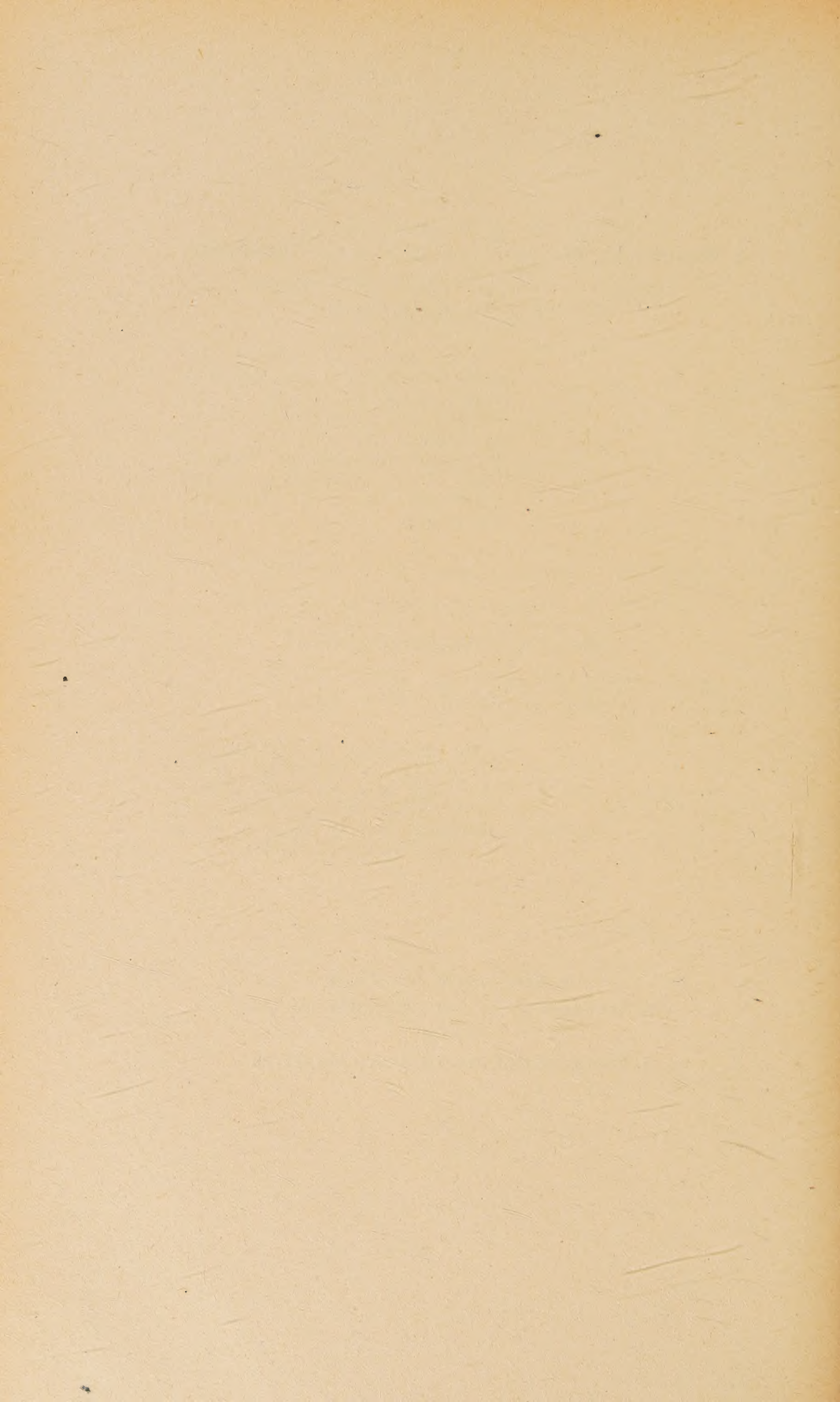
En témoignage de notre vive gratitude pour le bienveillant accueil qu'il nous fit à son service, pour les belles leçons cliniques qu'il nous prodigua. Nous le prions de croire à notre respectueux dévouement.

A TOUS NOS MAÎTRES

DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE LYON

ET DE

L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE



INTRODUCTION

Virchow après qu'il eut défini et décrit l'affection à laquelle il donna le nom de leukæmie, en différencia deux formes bien distinctes : la leucémie lymphatique et la leucémie splénique. On dit aujourd'hui : leucémies lymphoïde et myéloïde. Ces deux formes sont absolument différentes par leur allure clinique et par leur formule hématologique :

Leucémie lymphoïde : hyperplasie du système lymphatique ganglionnaire et prédominance des lymphocytes dans le sang ;

Leucémie myéloïde : hypertrophie de la rate et prédominance des polynucléaires dans le sang, avec présence de myélocytes.

Il est une forme rare et peu connue de leucémie, une forme dont on pourrait dire qu'elle est paradoxale, puisque le tableau clinique se rapproche de la leucémie myéloïde, avec une formule hématologique de leucémie lymphoïde.

Ce syndrome, rare, puisqu'on ne trouve dans la littérature médicale que 17 cas publiés, l'est peut-être moins qu'on ne le croit, car on peut dire de cette forme bien particulière de leucémie ce que l'on a dit des leucémies

en général : « elles sont des affections fréquentes qui passent inaperçues parce que l'on y pense rarement, et auxquelles il suffit parfois de penser pour établir un diagnostic ».

A propos de 3 observations inédites, que nous devons à l'obligeance de M. le Professeur Weill, de M. le Docteur Dufourt, médecin des Hôpitaux de Lyon, et de M. le Médecin-Major de 1^{re} Classe Fontanel, nous reprenons une étude d'ensemble de cette affection si particulière.

Nous nous sommes appuyés sur les travaux récents, sur les indications que nous a toujours aimablement prodiguées M. le Docteur Dufourt, et sur les constatations que nous avons pu faire touchant notre troisième observation.

Nous devons à M. le Médecin-Major de 1^{re} Classe Fontanel de présenter un travail clair. Nous lui sommes infiniment reconnaissant de la part qu'il y a prise, des excellents conseils dont il nous a guidés.

Nous présentons nos respectueux remerciements à M. le Médecin-Principal de 1^{re} Classe Rieux, professeur à l'Ecole d'Application du Val-de-Grâce, qui nous a obligeamment communiqué l'observation citée dans son précieux traité d'Hématologie.

Nous remercions le Médecin Aide-Major de 1^{re} Classe Millischer, qui a recueilli notre troisième observation et a fait la plupart des examens de sang. Notre ancien dans la carrière, il fut toujours pour nous un excellent camarade et c'est avec un vif plaisir que nous lui exprimons notre gratitude.

Historique

La première observation de leucémie lymphoïde chronique à titre splénique pur, est probablement celle de Blache, lue à l'Académie de Médecine en 1856. C'est une observation assez confuse ; la technique hématologique est alors rudimentaire, et l'examen du sang fait par Isambert et Robin manque de précision et de netteté.

Les premières observations où le diagnostic soit basé sur un examen hématologique détaillé et complet sont celles de Hayem et Lion (2 cas) bientôt suivies des observations de Vincent, de Widal et Merklen (1900). Désormais l'association de l'examen clinique et des recherches de laboratoire va permettre d'individualiser nettement l'affection. Les cas se multiplient, et, au fur et à mesure que s'améliorent les techniques des examens cytologiques, les descriptions et explications deviennent plus précises.

Ménétrier et Aubertin (1) déclarent la forme splénique pure de la leucémie lymphatique si exceptionnelle

(1) Ménétrier et Aubertin : La leucémie myéloïde. Encyclopédie Léauté, Masson, Paris, 1906.

qu'elle peut être négligée pratiquement. Cependant ils citent les observations de Blumer et Gordinier, Moizard, Aubertin et Hébert (2 cas). Le Professeur Rieux en cite une dans son précis d'Hématologie (1). Nous retrouvons ensuite les cas de Béclère, David et Desplats, Touraine, Parkes Weber, Hurst, Turettini et enfin Tapie (ces 2 dernières datant de 1922).

Touraine, en 1922, a rassemblé toutes ces observations et a pu les grouper en deux séries distinctes se caractérisant chacune par une formule hématologique spéciale.

(1) Voir plus loin, chap. des observations, p. 51.

Etiologie

Antécédents. — On ne relève rien d'anormal dans les antécédents héréditaires. Dans les antécédents personnels, au contraire, nous rencontrons quelquefois des affections variées, qui paraissent avoir déclenché la leucémie. Comme antécédents lointains, et qui ne paraissent pas en relation avec la leucémie, on a noté le paludisme (2 cas), la syphilis, l'alcoolisme, le saturnisme. Chez le malade de Vincent (21 ans), l'affection paraît avoir été immédiatement consécutive à une dysenterie, et chez l'enfant observé par M. le docteur Dufourt, elle apparut 3 mois après une paratyphoïde et fut reconnue en pleine période éruptive d'une rougeole à caractères hémorragiques. Dans tous les autres cas, nul antécédent ancien ou récent n'est susceptible de retenir l'attention.

Age. — L'âge semble avoir une certaine importance. Chez les enfants (observ. de Rieux : 2 ans ; d'Aubertin et Hébert : 3 ans ; nos observ. I : 17 mois, et II : 9 mois), l'affection a une allure clinique bien particulière et la formule hémoleucocytaire est différente de celle de l'adulte.

Presque tous les malades qui ont présentés ce syndrome étaient des individus âgés, entre 56 et 70 ans. Deux seulement avaient 21 ans (dont celui de notre observ. III).

Etude clinique

DÉBUT

Le début est extrêmement difficile à préciser, et le diagnostic précoce est presque impossible. En effet, quand des symptômes révélateurs sont accusés plus ou moins brusquement par le malade, l'affection évolue souvent depuis un temps quelquefois fort long, sans que son commencement exact ait pu être déterminé.

Le début peut être marqué par des symptômes qui, chez certains malades, sont aussi variés que peu caractéristiques : amaigrissement, asthénie, troubles digestifs. Chez d'autres au contraire, ils appellent l'attention du côté du sang et des organes hématopoïétiques : *épistaxis*, *purpura*.

Aussi c'est seulement à la période d'état que le diagnostic est établi, au moment où l'on constate la *splénomégalie*, car c'est le plus souvent le symptôme révélateur et le symptôme caractéristique de la maladie. On est amené à constater cette splénomégalie soit au cours d'un examen méthodique général, soit parce qu'une douleur locale de l'hypochondre gauche amène les doigts sur la rate hypertrophiée (observ. III). Quelquefois c'est un examen de sang pratiqué par principe au cours d'un

syndrome d'apparence banale (pleurésie récidivante ; Tappe), qui amène la découverte de la leucémie.

On voit donc quelles sont les grandes difficultés du diagnostic précoce, et combien fréquemment le médecin ne peut intervenir qu'à une période déjà très avancée de la leucémie.

PÉRIODE D'ÉTAT

L'état général peut rester longtemps satisfaisant. Puis, plus ou moins rapidement, le malade *perd ses forces* et se fatigue ; le moindre effort lui est pénible. *La pâleur s'accroît* chaque jour davantage et devient cireuse ; les muqueuses se décolorent ; le facies est amaigri. *Le tube digestif fonctionne mal* : le malade perd l'appétit, et peut présenter parfois des alternatives de diarrhée et de constipation.

Les **troubles fonctionnels** peuvent intéresser les divers appareils et organes. Le malade se plaint d'*oppression* : marquée d'abord à l'effort, elle fait place peu à peu à une véritable dyspnée que le repos au lit en position assise ne calme pas toujours. Ou il se plaint de douleur précordiale, de palpitations cardiaques et l'auscultation du cœur peut révéler alors l'existence de *souffles anémiques*, faibles, doux, inconstants, ne se propageant pas. Ou il accuse une *douleur* vague dans toute la moitié gauche de l'abdomen, apparue au moment d'un effort, ou continue, et exacerbée par les mouvements, confuse, sans caractères nets, avec une sensation de pesanteur

et de plénitude abdominales que favorise la station debout.

Les **hémorragies** ne sont pas absolument constantes, mais ont été signalées dans la majorité des cas : épistaxis répétés et de plus en plus abondants, parfois journaliers, et qu'un traitement intempestif et mal dosé peut multiplier. Des ecchymoses pétéchiales peuvent se produire en différents points du corps. Le petit malade de M. le docteur Dufourt mourut de mœlena foudroyant.

EXAMEN OBJECTIF :

Gros ventre : c'est l'augmentation de volume de l'abdomen qui surprend l'observateur :

« L'abdomen présente une hypertrophie considérable qui contraste avec l'amaigrissement des autres parties du corps. Le sujet étant debout, l'abdomen paraît ovoïde, surtout en saillie au niveau de l'hypogastre ; le malade se tient légèrement renversé en arrière, en lordose lombaire, marche à petits pas, écartant les jambes, et son aspect rappelle assez bien l'attitude de la femme enceinte ». (Touraine).

M. Dufourt nous signale que l'enfant qu'il a observé marchait également de cette façon.

Splénomégalie : c'est le principal symptôme. La rate atteint un volume parfois énorme, et c'est sans doute cette forme de leucémie qui peut donner les plus fortes splénomégalias, dépassant même celles de la leucémie myéloïde, du paludisme et du kala-azar. Elle est la cause

du gros ventre signalé. C'est la palpation qui précise facilement le contour de la rate hypertrophiée :

« Non seulement la rate atteint habituellement l'ombilic, mais le plus souvent elle le dépasse de plusieurs centimètres, et arrive à mesurer une trentaine de cm. dans tous ses diamètres. En général ces très grosses rates perdent leur domicile sous-costal, versent dans l'abdomen, et arrivent même à se caler sur l'épine iliaque gauche, la crête pubienne et l'arcade de Fallope droite ». (Touraine).

Les grosses rates tombant dans l'abdomen compriment l'estomac, d'où stase gastrique avec clapotage à jeun, et troubles digestifs accentués, ou la veine cave inférieure, d'où tous les œdèmes que peut présenter le malade.

D'autres fois, la rate reste sous les côtes, et, évoluant vers le thorax, produit un déplacement du cœur et même des phénomènes de compression pulmonaire. La matité splénique remonte parfois jusqu'à la neuvième côte et le cœur est dévié : sa pointe bat dans le troisième espace intercostal et en dedans de la ligne mamelonnaire (observ. III). La compression pulmonaire entraîne la gêne respiratoire, l'oppression déjà signalées.

Par la palpation, on délimite facilement le contour de la rate qui est assez régulièrement arrondie, avec une ou plusieurs encoches sur son bord antérieur. Elle est dure, un peu élastique, aussi mobile que son volume le permet, et indolore au toucher comme au choc.

Elle ne suscite pas de douleurs, sauf des sensations de pesanteur qu'exagèrent la marche et les fatigues.

Ganglions lymphatiques. — Ils ne sont habituellement

pas augmentés de volume, ou le sont peu et tardivement. Cette hypertrophie n'a donc rien de comparable aux énormes masses des leucémies lymphoïdes habituelles. Un ou plusieurs groupes ganglionnaires peuvent être hyperplasiés : ganglions peu nombreux, gros comme des noisettes, durs, roulant bien sous le doigt. Parfois, il y a dans une seule zone ganglionnaire, un élément dur et gros comme une noix. A part ces quelques exceptions qui peuvent être des reliquats d'infections locales antérieures, les ganglions hypertrophiés ne dépassent pas, à la période d'état, le stade qualifié de *micro-polyadénite*, qui se retrouve si souvent chez les enfants et même chez les adultes et les individus âgés.

Il est possible de constater, dans certains cas, par la palpation appuyée de l'abdomen, des masses dures, bien isolées de la rate, qui font penser à des amas ganglionnaires mésentériques.

Somme toute, la leucémie lymphoïde chronique a forme splénique présente deux grands types cliniques :

La *leucémie splénique pure*, dans laquelle la rate est le seul organe lymphoïde hypertrophié ;

La *leucémie splénique associée*, dans laquelle la splénomégalie s'accompagne d'hypertrophies ganglionnaires rarement généralisées. Cette hypertrophie peut être minime et doit être recherchée. Si elle porte sur les ganglions profonds, elle peut passer inaperçue, d'autant plus que la rate hypertrophiée peut créer une tension abdominale empêchant la palpation des ganglions mésentériques. Il faudra rechercher par l'examen radioscopique les ganglions du hile pulmonaire et les ganglions trachéo-bronchiques.

Foie. — Souvent normal, il est quelquefois un peu volumineux : son bord inférieur est alors perceptible, la matité remonte plus ou moins haut. L'hypertrophie peut même être diagnostiquée à la simple inspection, lorsqu'elle est assez accentuée pour produire une voussure thoracique appréciable.

Appareil rénal. — Il est parfois lésé, surtout chez le vieillard, mais sans qu'on puisse faire la part de la leucémie dans ces lésions. On constate une albuminurie de taux variable, et l'œdème des membres inférieurs est, dans quelques cas, d'origine rénale.

Le cœur est le siège de souffles anémiques. Nous en avons déjà parlé à propos de l'état général.

Œdèmes : on note presque toujours de l'œdème qui remonte plus ou moins haut : œdème malléolaire, œdème pré tibial, œdème des cuisses. Quelques auteurs signalent de l'ascite et même de l'anasarque. Lorsque ces œdèmes persistent, ils sont l'indice de la période ultime de la maladie.

L'appareil pulmonaire ne présente rien d'anormal. Comme nous l'avons indiqué, le poumon gauche peut être refoulé et la matité splénique s'étend en avant et en arrière jusqu'à la partie moyenne du thorax.

L'observation de Tapie concerne un cas tout à fait exceptionnel : le malade ne présentait qu'un épanchement pleural bilatéral, qui récidivait à chaque reprise de la vie active. La ponction exploratrice retirait un liquide foisonnant en lymphocytes. Le diagnostic de tuberculose pleurale bilatérale que l'on porta alors ne fut reconnu inexact qu'au bout de plu-

sieurs mois, lorsqu'on fit un examen du sang du malade, au cours d'une pneumonie massive. C'était une leucémie lymphoïde chronique à type splénique pur, mais la splénomégalie était modérée, et l'autopsie, pratiquée quelques jours plus tard, montra la périsplénite et la périhépatite intenses, et la transformation lymphoïde du tissu cellulaire sous-pleural.

Ce syndrome pleurétique, fréquent dans les leucémies aiguës, est très rare dans les leucémies chroniques (1 cas de Ménétrier et Aubertin ; 1 cas de Beltz).

Température. — Elle est habituellement normale ; elle ne s'élève guère que dans les 3 ou 4 derniers jours : elle atteint alors 38°5, 39° et même 40°. Il est des cas, notamment chez l'enfant, où la leucémie évolue avec une allure fébrile rappelant dans une certaine mesure, la leucémie aiguë. C'est plutôt une température subfébrile qu'une véritable fièvre : 37°, 37°5 le matin, 38° le soir. Il y a de temps en temps, des sautes brusques et passagères à 38°5 et 39°, (observ. I et II). Cette température subfébrile semble être l'apanage de l'enfance ; pourtant on peut, chez l'adulte, noter par moments, de petits clochers révélateurs d'un épisode aigu.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Il est bien difficile de savoir, dans la plupart des cas, la durée et la marche de l'évolution. On peut se trouver en présence de la phase aiguë d'une évolution cependant chronique. Il semble toutefois que l'on puisse reconnaître des formes aiguës ou plutôt subaiguës se rappo-

chant dans une certaine mesure de la leucémie aiguë, au moins par l'allure de la courbe fébrile, et des formes nettement chroniques à évolution très lente.

Si nous suivons l'évolution, nous pouvons constater : l'aggravation des symptômes généraux, la persistance ou l'aggravation des hémorragies, et, parfois, une diminution de volume de la rate, avec parallèlement, l'extension de la leucémie au système ganglionnaire profond d'abord, superficiel ensuite (observ. II de Hayem et Lion).

Le pronostic est fatal ; l'affection évolue vers la mort qui survient par cachexie et marasme. Elle peut être hâtée par une hémorragie foudroyante ou une affection pulmonaire intercurrente. On a noté des améliorations et on a pu même parler de guérison sous l'influence du traitement radiothérapique. Nous y reviendrons à propos de la thérapeutique.

Etude hématologique

Nous avons dit que, si le syndrome clinique se rapproche de celui d'une leucémie myéloïde, c'est l'examen du sang qui révèle la prédominance des globules blancs *mononucléés*, à l'exclusion des myélocytes.

Il y a à la fois des modifications de la série blanche et des modifications de la série rouge : c'est-à-dire augmentation considérable du nombre des globules blancs et diminution plus ou moins forte du nombre des globules rouges.

I. — NUMÉRATION DES GLOBULES BLANCS

L'augmentation du nombre des globules blancs est très variable suivant les cas. Si parfois ce nombre oscille entre 16 et 40.000, dans la plupart des cas il dépasse largement 100, 200, et même 300.000, atteignant, dans quelques observations des chiffres énormes, comme 687.000 dans le cas de David et Desplats.

Quand le nombre des leucocytes ne dépasse pas 40.000, si l'on ne considère que leur chiffre absolu, il paraît peu élevé, et semble révéler plutôt une leucocytose qu'une leucémie, mais, si on le considère comparativement au

chiffres des globules rouges, comme celui-ci est ordinairement très faible, le nombre des globules blancs apparaît alors de beaucoup supérieur à la normale.

Comme nous le verrons à propos de la numération des hématies, ce n'est pas seulement le nombre absolu des leucocytes qui importe, mais le rapport des globules blancs aux globules rouges GB / GR .

Le nombre des leucocytes augmente au fur et à mesure que la maladie évolue, mais un traitement approprié est susceptible de le faire régresser momentanément (v. thérapeutique et tableau n° II).

II. — ÉTUDE DE LA FORMULE LEUCOCYTAIRE.

Le pourcentage des leucocytes mononucléés est toujours élevé et varie en général de 75 à 95 %.

L'étude de ces mononucléés a permis de distinguer deux séries de cas (Touraine).

ÉLÉMENTS CARACTÉRISTIQUES :

A. - Leucémie à lymphocytes normaux du sang.

(lymphocyto-leucémie)

L'élément prédominant est le lymphocyte proprement dit d'Erlich, ou petit mononucléaire, ou mononucléaire opaque ou de la première variété de Schultze et de Hayem, ou leucocyte jeune d'Ouskov.

Le noyau, très bien coloré par les colorants nucléaires habituels, occupe la plus grande partie de la cellule,

bien arrondi et bien épais, avec, tout autour, une mince couronne de protoplasme, parfois incomplète. Le protoplasme est très basophile, souvent plus que le noyau, et se confond alors avec lui (Noyaux libres de certains auteurs).

Il ne contient pas de granulations. Ce lymphocyte mesure habituellement 5 à 7 μ , quelquefois davantage, 8 à 10 μ , mais ces formes moyennes ou grandes sont rares. Elles prédominent dans le cas de David et Desplats, et sont, disent ces auteurs, égales par leurs dimensions, à des polynucléaires.

Dans cette catégorie rentrent les cas de Blache (?), Vidal et Mercklen, Bécère, Parkes Weber, Aubertin et Hébert, Rieux, David et Desplats, Turettini, Tapie.

B. - Leucémies à moyens et grands mononucléaires.

(splénocyto-leucémies)

Ce sont les cas les plus fréquents et les plus caractéristiques. D'une façon générale, l'élément qui prédomine est un mononucléé de plus grandes dimensions que le lymphocyte normal du sang, mais lorsqu'on étudie avec soin ses caractères particuliers, on voit qu'il peut appartenir à 3 types différents :

1° Grand mononucléaire (cas de Vincent). — Vincent signale dans son observation la prédominance des grands mononucléaires, mesurant en moyenne 20 μ .

2° Moyen mononucléaire (Hayem et Lion, 2 cas. —

Nos observations). — Hayem et Lion décrivent des éléments de 8 à 14 μ ., qui ont un noyau peu teinté et plus ou moins échancré, dans un protoplasme clair et translucide peu abondant, sans granulations.

M. le docteur Dufourt décrit ainsi les leucocytes mononucléés du sang de l'enfant qu'il a observé, correspondant aux éléments de la figure I de notre planche :

« Les éléments les plus abondants étaient constitués par des mononucléaires de diverses tailles, *présentant des caractères différents de ceux des mononucléaires du sang normal*. La plupart étaient de taille moyenne, avec un noyau plus volumineux que d'habitude, prenant vivement les colorants, et un protoplasme en général peu étendu, d'affinité tinctoriale peu accentuée. Avec les bi-éosinates (Giemsa, panchrôme Laveran, Tribondeau), on constatait un noyau bleu très foncé avec un reflet violacé et un protoplasme qui, dans certains éléments, était bleu pâle, dans d'autres, polychromatophile, et dans certains, très légèrement violet pâle. Le gros noyau était ou ovale, ou réniforme, ou plus ou moins lobé, *tourmenté, mais massif*, arrivant sur le bord de la cellule sur une partie assez importante de son contour. Les vrais mononucléaires de type ordinaire, les lymphocytes dits leucocytoïdes, étaient en nombre restreint ».

Ce sont de tels éléments que nous avons constatés dans le sang du malade de notre observ. III, éléments à noyau très foncé, coloré en violet, très volumineux, à protoplasma très clair, réduit le plus souvent, à un mince croissant accolé au noyau (Fig. II de notre planche).

Ces leucocytes, appelés mononucléaires incolores ou

translucides par Hayem et Lion, correspondent bien aux mononucléaires moyens d'Ehrlich, aux lymphocytes leucocytoïdes de Pappenheim, aux lymphocytes hypertrophiques de Schleip, *mais qui seraient modifiés*.

3° Touraine décrit, dans son observation, un **lymphocyte de grande taille**. Ils mesurent de 13 à 20 μ ., sont arrondis ou plus souvent ovalaires ; leur bord est parfois lobé. Le noyau est volumineux, ovalaire, parfois reniforme, plutôt central qu'excentrique, toujours entouré d'une collerette complète de protoplasme. Il est très coloré et se détache nettement sur le protoplasme très pâle. Au bleu polychrome, le protoplasma est à peine plus teinté à la périphérie, avec quelque fois un croissant plus coloré à l'un des pôles, renfermant 2 ou 3 petites vacuoles incolores. Cet élément est donc très spécial, et rappelle le grand lymphocyte de la leucémie aiguë, élément pathologique du sang, appelé aussi lymphoïdocyte par Papenheim, cellule souche, cellule primitive, macrolymphocyte, lymphoblaste, etc.....

FORMES DE DÉGÉNÉRESCENCE :

A côté des formes typiques de mononucléaires, bien individualisées, on rencontre le plus souvent un grand nombre de formes altérées :

Mononucléaires encore reconnaissables, subissant un *début de caryolyse*, où le noyau, plus flou, semblant dégaré de sa membrane nucléaire, envahit en certains points le protoplasma ;

Masses nucléaires isolées, massives, à contours nets et dentelés ;

CHEVELUS, *plaques réticulées de G. Lion*, qui sont des amas broussailleux épais ou lâches, de filaments chromatinien :

« Leurs dimensions varient de 15 à 33 μ ; elles se présentent sous des aspects très variés, et au stade de complet développement, elles n'offrent plus aucun caractère qui permette de les rapporter à une quelconque des variétés de leucocytes au milieu desquels on les aperçoit. Ce sont des réseaux de chromatine à larges mailles qui traduisent la destruction des globules blancs. Leur nombre est parfois considérable, et rien n'est plus vraisemblable, qu'en aussi grand nombre, ces formations, véritables corps morts charriés par le sang et dont les dimensions sont souvent plus de deux fois supérieures à celles des plus grands leucocytes normaux et anormaux, *jouent un rôle important dans la production des thromboses et ruptures capillaires*, complications si fréquentes de cette forme de leucémie. » (G. Lion). (1)

Les variations du nombre de ces formations réticulées peuvent être un précieux indice de l'effet du traitement, sous l'influence duquel leur multiplication est souvent considérable.

Nous avons observé un grand nombre de ces formations réticulées dans le sang du malade de notre observ. III, surtout abondantes après le traitement benzolique.

(1) G. Lion. Les formations réticulées du sang. XVI^e Congrès français de médecine. Paris, octobre 1922.

ÉLÉMENTS NON CARACTÉRISTIQUES
DE LA FORMULE LEUCOCYTAIRE :

A- — Dans les lymphocyto-leucémies. — Les moyens et grands mononucléaires sont très peu nombreux, à peine 1 p. 100. Les polynucléaires neutrophiles se rencontrent davantage, surtout dans le cas de Bécclère, remarquable aussi par la faible augmentation du nombre des leucocytes (16.200) ; les éosinophiles sont pour ainsi dire absents.

B. — Dans les splénocyto-leucémies. — Le pourcentage des mononucléaires est variable, mais oscille généralement entre 65 et 96 ; le nombre des autres éléments varie encore plus suivant les observations, et, pour chaque cas, suivant la période de la maladie et l'efficacité du traitement. Les lymphocytes sont assez nombreux dans quelques cas (Vincent : 18 ; nos observ. I et II : 13 et 17). On note parfois la présence de microlymphocytes très basophiles.

Les polynucléaires neutrophiles ne sont pas très nombreux (17 dans notre observ. II), et les éosinophiles extrêmement rares.

Chez le malade que nous avons observé (observ. III) nous avons vu des polynucléaires très mûrs, à noyau polylobé, très divisé : il y avait déviation de la figure d'Arneth vers la droite.

Les myélocytes, chez l'adulte, sont rares ; le malade de notre observ. III en avait quelques-uns bien nets :

noyau foncé plus ou moins réniforme, cytoplasma avec des granulations neutrophiles. (Fig. II de notre planche).

FORMULES LEUCOCYTAIRES ET FORMES CLINIQUES :

Il est important de noter que *les deux types hématologiques ne se superposent pas aux deux types cliniques*, et que, par conséquent, la formule à splénocyte n'est pas caractéristique de la leucémie splénique pure, pas plus que la formule à lymphocytes n'est caractéristique de la leucémie splénoganglionnaire.

FORMULE LEUCOCYTAIRE CHEZ L'ENFANT :

(D'après les observations de M. le Docteur Dufourt
et de M. le Professeur Weill: — I et II).

On rencontre des myélocytes et des normoblastes comme dans toutes les anémies profondes des nourrissons et des jeunes enfants. Ils ne font que traduire la réaction de la moëlle et le passage, facile à cet âge, des formes jeunes dans le sang. Les quelques polynucléaires constatés (5 à 7 % — 17 %) avaient également des caractères de jeunesse : noyau peu ou pas lobé, à peine contourné ; on pourrait aussi bien les appeler *métamyélocytes*.

On rencontre aussi constamment de *grands lymphocytes primordiaux* (macrolymphocytes lymphoblastiques) et des *microlymphocytes jeunes*, très basophiles, lancés dans la circulation avant le stade de la maturité.

La leucocytose, chez ces enfants, ne fut jamais consi-

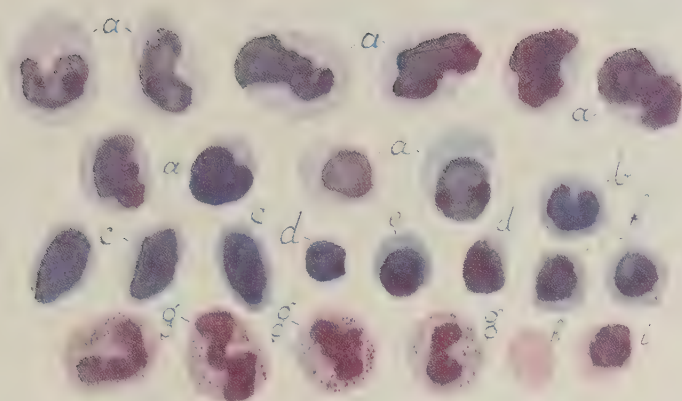


FIG. I. — OBSERVATION I

a : moyens mononucléaires, grands mononucléaires ;
b : moyen mononucléaire altéré ; **c** : grands lymphocytes ;
d, e : microlymphocytes ; **f** : lymphocytes ; **g** : polynucléaires neutrophiles jeunes ou métamyélocytes ; **h** : hématie (figurée en rouge, comme terme de comparaison) ; **i** : globule rouge nucléé ou normoblaste.

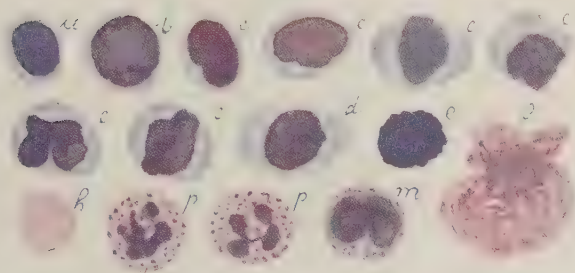


FIG. II. — OBSERVATION III

a lymphocyte ; **b, c** : moyens mononucléaires ; **d** : grand mononucléaire ; **e** : mononucléaire altéré ; **f** : chevelu ou plaque réticulée ; **h** : hématie ; **p** : polynucléaires neutrophiles ; **m** myélocyte.

I. Tableau comparatif des formules leucocytaires

LYMPHOCYTO-LEUCÉMIES		SPLÉNOCYTO-LEUCÉMIES												
LEUCOCYTES		Merklin et Widal	Roux	Bénière	David et Bespiats	Turetzki	Topie	Hayem et Léon I	Hayem et Léon II	Vincet	Touraine	I	II	III
Lymphocytes.....		89	84	76	92	91	97	2	3	48	5.9	13	17	2.1
Lymphocytes de grande taille.		»	4	»	»	»	»	»	»	»	55.8	14	»	»
Microlymphocytes basophiles.		»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	8	»	0.3
Grands mononucéaires.....	{	41	0.4	5	0.5	1	»	{ 95.5	{ 89	66	0.2	3	6	1.2
Moyens mononucéaires.....		0.4	»	6	»	»	»			40	25	91		
Petits mononucéaires.....		»	»	»	8	»	»			13	30	»		
Polynucéaires neutrophiles..	0.3	11	19	1.2	»	»	1.5	2	6.5	11	0.9	5	17	2.7
Polynucéaires éosinophiles..	»	»	»	0.3	0.3	»	»	0.5	4.5	4	0.1	»	3	0.3
Formes de transition	»	»	»	»	»	»	0.5	»	»	»	0.7	»	»	1
Myélocytes.....	»	»	0.1	»	»	»	1	»	»	»	»	2	2	0.6
Noyaux libres.....	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	36.5	»	»	»

dérable, et le rapport GB à GR indique la tendance, à diverses époques, du retour à la normale du nombre des leucocytes (M. le docteur Dufourt).

Chez un enfant de 2 ans dont nous donnons par ailleurs une observation résumée, M. le professeur Rieux n'a noté que de très rares myélocytes neutrophiles (0,1 %) et normoblastes (0,1 %). Il s'agissait d'une lymphocyto-leucémie.

III. — NUMÉRATION DES GLOBULES ROUGES ET HEMATOBLASTES.

L'*anémie* est variable, le plus souvent intense. Elle mérite même parfois l'épithète de grave, puisque le nombre des globules rouges est souvent inférieur à 2 millions. Dans les numérations, il faut, bien entendu, si l'on compte tous les éléments, déduire du chiffre global, le nombre trouvé dans la numération leucocytaire. L'anémie s'accroît au cours de la maladie, et c'est elle surtout qui fait le pronostic, plus encore que la leucémie. Il est remarquable de constater qu'il existe une certaine relation entre le rapport GB/GR et la durée approximative de l'affection, ainsi que le montre notre tableau II. Plus le rapport GB/GR est voisin de 1, c'est-à-dire, plus il est fort, plus l'évolution semble devoir être brève.

Comme c'est la règle dans les anémies profondes, les GR sont plus ou moins déformés. On rencontre de grands

II. Tableau comparatif des numérations globulaires

OBSERVATIONS	ÂGE	Globules rouges		Glob. blancs	Rapport	DURÉE APPROXIMATIVE	
Lymphocyto-leucémies							
Widal et Mercklen	56	1.178.000	682.000	1/2		Quelques mois (environ 5 à 6 mois).	
Rieux	2	2.800.000	200.000	1/14		Quelques mois.	
Béclère	65	4.630.000	16.200	1/286		Environ 6 ans (guérison ?).	
David et Desplats	67	2.831.000	687.000	1/4		Quelques mois.	
Turettini		1.767.000	24.000	1/74		Guérison ?	
Tapie	65	1.955.000	169.000	1/11		Environ 2 ans.	
Splénocyto-leucémies							
Hayem et Lion I	69	3.324.450	372.000	1/9		Plusieurs mois (environ 8 à 10 mois).	
Hayem et Lion II	61	2.770.388	37.200	1/74		Environ 7 à 8 ans.	
Vincent	21	1.700.000	350.000	1/5		14 mois.	
Touraine	57	3.210.000	154.000	1/21		Environ 5 ans.	
I	17 mois	3.050.000	21.000	1/145		43 mois.	
II	9 mois	2.300.000	38.800	1/59		?	
III	21	1.900.000	360.000	1/5			
Chiffres normaux		5.000.000	6 à 8000	1/700		environ	

et de petits globules, mais pas de globules nucléés, sauf chez les enfants. Quant aux formes anormales d'hématies, on peut les rencontrer toutes : en raquettes, en pessaires, en massues, en écumoières, disques plus ou moins échancrées, etc... et le nombre de ces poïkilocytes est d'autant plus grand que l'anémie est plus intense.

La teneur en hémoglobine peut avoisiner 70 ou 80 % ou tomber très bas. La valeur globulaire est plus ou moins élevée, et n'a rien de caractéristique.

Il y a quelquefois une diminution du nombre des hémato blasts ou plaquettes sanguines en rapport avec l'irrtractibilité du caillot.

IV. — ÉTUDE DE L'ÉQUILIBRE SANGUIN.

Comme le montre notre observation III la leucémie avec anémie peut se compliquer de troubles de la coagulation :

- Temps de saignement normal ;
- Sédimentation des hématies ;
- Coagulation de rapidité normale ;
- Irrtractibilité du caillot.

Si l'on rapproche ces constatations de la rareté des hémato blasts, de la fréquence des hémorragies spontanées, on voit qu'il existe un syndrome complexe décrit depuis peu sous le nom d'hémogénie. (1)

(1) Journal Médical français. Janvier 1921.

Anatomie pathologique

Nos observations n'ont pas été suivies d'autopsie. Deux observations antérieures seulement sont accompagnées d'un compte-rendu d'autopsie et d'examen histologique des organes : ce sont celles de Vidal et Mercklen et de Tapie, qui concernent deux lymphocyto-leucémies et sont absolument superposables.

La **rate** est très hypertrophiée et pèse 350 gr. dans un cas, 1.460 gr. de l'autre. Elle présente de la périsplénite. Microscopiquement : capsule épaissie, hyperplasie des corpuscules de Malpighi, qui, très gros, se touchent et se fusionnent partiellement, capillaires et vaisseaux remplis de lymphocytes.

A l'examen du **foie**, souvent volumineux (2000 et 2400 gr.) : un aspect de cirrhose commençante ; envahissement par les lymphocytes des capillaires et des espaces porte (véritables *lymphomes allongés*).

Les **ganglions mésentériques** et **trachéo-bronchiques** sont hypertrophiés. Ils offrent un bouleversement complet de leur structure : nappe de lymphocytes, pas de reticulum visible.

Les **reins** sont également envahis par les lymphocytes. (Tapie).

Dans les **frottis de moëlle**, il y a prédominance des

lymphocytes, et la **ccupe** révèle des lymphomes comparables aux corpuscules de Malpighi de la rate.

Anatomiquement, ces cas ne diffèrent donc pas des cas ordinaires de leucémie lymphoïde, et l'envahissement lymphocytaire s'est produit dans tous les organes hémato et leuco-poïétiques, *en n'épargnant que les groupes ganglionnaires superficiels.*

Hirtz et M. Labbé (lymphocyto-leucémie à prédominance splénique chez un homme de 21 ans) constatent dans la rate et dans tous les ganglions un peu hypertrophiés *un mélange de sclérose vasculaire et péri-vasculaire et de dégénérescence pulpaire.* A propos d'un ganglion inguinal assez gros, ces auteurs disent :

« On a l'impression d'un **ganglion déjà sclérosé** où il se serait fait une multiplication active des cellules lymphatiques qui ont secondairement envahi et dissocié la trame interstitielle. »

Nous verrons plus loin qu'on a vu dans cette sclérose préalable des ganglions, la détermination du type clinique particulier de l'affection.

Diagnostic

Cliniquement, l'affection se présente comme une splénomégalie ; c'est d'abord avec les diverses splénomégalias que nous aurons à la différencier.

Dans une première catégorie de cas, l'examen clinique peut, à la rigueur, faire présumer le diagnostic :

Les anamnestiques, la lecture de la courbe fébrile élimineront aisément les splénomégalias dues au *paludisme*, au *kala-azar*, à la *fièvre récurrente*, à l'*endocardite infectieuse dans sa forme prolongée*.

La *splénomégalie syphilitique tertiaire* ou *héréditaire* est précédée ou accompagnée d'accidents caractéristiques ; la réaction de Bordet-Wassermann aide le diagnostic.

La *tuberculose de la rate* ne s'observe guère que chez des gens présentant d'autres lésions tuberculeuses nettes.

L'*ictère hémolytique* est, lui aussi, un syndrome clinique bien particulier.

Quelles que soient les conclusions cliniques, dans tous les cas, l'examen du sang est indispensable pour trancher le diagnostic, surtout si l'examen du malade ne révèle rien de caractéristique.

La *maladie de Banti* à sa période pré-ascitique, la *maladie de Gaucher*, affection souvent familiale, le très rare

sarcome de la rate ne présentent habituellement aucune modification de la formule hémoleucocytaire.

La *maladie de Vaquez* est caractérisée par l'hyperglobulie souvent considérable.

Le *kyste hydatique* de la rate a une forme bien spéciale à l'examen radioscopique et peut se traduire dans le sang par une légère éosinophilie (?)

L'examen du sang permet d'éliminer rapidement :

a) — Les *leucémies myéloïdes* dont la formule leucocytaire (prédominance des polynucléaires ; présence de myélocytes) est à l'opposé de celle de la leucémie lymphoïde ;

b) — L'*anémie splénique myéloïde*, à leucocytose modérée, à très nombreux globules rouges nucléés et plus ou moins déformés.

Chez l'enfant, même avec l'examen hématologique, le diagnostic peut présenter quelques difficultés, pour différencier la leucémie lymphoïde à type splénique de la forme *lymphocyémique de la maladie de von Jacksch-Luzet* ou *anémie pseudo-leucémique infantile* : dans cette anémie, la leucocytose est légère, il y a des myélocytes, et les globules rouges nucléés sont très abondants.

Ces signes indiquent qu'il y a une véritable association de suractivité lymphoïde et myéloïde, qui n'existe pas dans la leucémie lymphoïde.

La leucémie lymphoïde à type splénique pur et la maladie de von Jacksch-Luzet ne sont pas des affections nettement séparées : il existe des formes de transition dont le diagnostic différentiel est impossible. Elles n'ont

pas la même étiologie et ne comportent pas le même pronostic mais on a vu des maladies de von Jacksch se transformer et prendre tous les caractères des leucémies. Elles sont très souvent d'origine syphilitiques et justiciables du traitement spécifique.

L'étude du malade doit être poussée plus loin et il faut pas négliger la numération des globules rouges, leur étude cytologique, et l'examen complet du sang qui peut révéler des troubles de la coagulation. Dans ces conditions, l'affection peut se présenter, comme dans notre observation III, comme un syndrome complexe, une maladie du sang tout entier.

Les recherches étiologiques sont habituellement négatives et le diagnostic causal est toujours dans l'ombre.

Pathogénie

Nous ne nous attarderons pas à revenir sur les différents problèmes soulevés par les leucémies qui « *se présentent comme des processus intermédiaires aux processus inflammatoires d'une part et néoplasiques de l'autre* ». (Rieux).

Nos observations n'apportent aucune clarté au problème des causes et de la nature des leucémies ; on peut en tirer les quelques notions suivantes, d'un intérêt assez général :

La leucémie splénique peut être déclanchée par un état infectieux (obs. I), fait déjà signalé dans l'observation de Vincent.

A la leucémie peuvent être associés une anémie type grave par anhématopoïèse et des troubles de la coagulation. Ces faits déjà signalés sont particulièrement caractéristiques dans notre observation III dans laquelle il y a véritablement **maladie du sang total**.

Nos observations ne confirment pas l'opinion émise par Aubertin et Hébert (leur observ. ; observ. de Hirtz et Labbé). D'après ces auteurs l'hypertrophie ganglionnaire ne pourrait se produire à cause de la sclérose du ganglion. Rien chez nos malades ne permet de soupçonner la moindre lésion ganglionnaire.

Thérapeutique

On a naturellement appliqué à la leucémie lymphoïde chronique à forme splénique pure, le même traitement qu'aux leucémies lymphoïdes chroniques en général.

1° La *médication arsénicale* n'a pas donné de résultats probants (Hayem et Lion).

2° **Radiothérapie.** — L'observation de Bécclère (1910) relate un traitement efficace par la radiothérapie : diminution de volume de la rate jusqu'aux dimensions normales, retour à la normale du nombre des leucocytes et de la formule leucocytaire. Mais le malade, un diabétique de 65 ans, mourut 6 mois plus tard d'une pneumonie franche.

Turettini publie en 1922 des résultats analogues, mais nous ne savons rien de l'évolution ultérieure de la maladie.

A côté de ces résultats favorables, il y a eu des améliorations de courte durée (Joachim), et aussi des résultats défavorables (notre observ. I).

L'efficacité de la radiothérapie est donc indiscutable, en particulier au point de vue de la diminution de volume de la rate et de la diminution du chiffre des leucocytes. L'action sur les globules rouges est également

favorable car leur nombre augmente dans de notables proportions.

Mais dans notre observ. I, les hémorragies survenues après les irradiations de la rate ont nécessité la suppression du traitement. Peut-être doit-on les attribuer à la présence dans le sang des plaques réticulées, résultat de la destruction des leucocytes, qui, se comportant comme de véritables embols, causeraient des ruptures capillaires.

En réalité, *la radiothérapie doit être dosée comme la digitale*, et ce sont les abus qu'on en fait qui amènent des accidents.

La méthode de Turettini consistait en séances radiothérapiques réparties ainsi pendant un mois :

5 séances d'irradiations de la rate ; chaque fois : Dose $1/8$ de la dose érythémateuse ; distance : 40 cm. ; filtre : $1/2$ mm. de Zn ; durée : 13 minutes.

7 séances d'irradiations des diaphyses des os longs pour activer l'hématopoïèse (2 champs par diaphyse ; en tout : 16 champs) ; chaque fois : Dose : $1/7$ de la dose érythémateuse ; distance : 25 cm. ; filtre $1/2$ mm. de Zn ; durée : 6 minutes.

La dose rationnelle de Rayons X à appliquer à un leucémique, est fonction de son âge, du degré et de la période de sa maladie, et ce n'est que par une longue habitude que le radiologiste peut déterminer pour chaque malade la dose favorable de rayons.

3° **Benzol.** — Le malade de l'observ. III a été soumis pendant 17 jours au traitement par le benzol, donné à

des doses progressivement croissantes, de V gouttes le 1^{er} jour à L gouttes le 17^e. L'action du benzol sur les globules blancs, légère pendant le traitement, continua à s'exercer de façon plus marquée quelque temps après (voir notre observ. III) ; l'action hématodestructrice fût plus forte que l'action leucodestructrice et le malade présentait, pendant toute la durée du traitement, des épitaxis aussi fréquents, mais plus abondants qu'auparavant, et qui cessèrent dès que le benzol fut supprimé.

Est-ce là un résultat favorable ? — Non, car l'anémie s'aggrave et les hémorragies augmentent, ce qui est plus fâcheux pour le malade que la diminution du nombre de ses leucocytes. Si cette diminution est avantageuse, il est désastreux pour le malade de compromettre son hématose déjà déficiente par la destruction de nombreux globules rouges et par la possibilité d'hémorragies plus importantes.

4° Thoriumthérapie. — Les résultats obtenus à Lyon, par M. le Docteur Chevallier, à la clinique de M. le Professeur Roque, dans des cas de leucémie lymphoïde ordinaire, consignés dans sa thèse et dans la thèse de Baur (1), permettent d'espérer qu'un résultat analogue pourrait être obtenu dans la forme splénique pure de l'affection. Rien n'empêche, du reste, d'associer radiothérapie et thoriumthérapie, et cette méthode, judicieusement employée, comme M. Chevallier l'a pré-

(1) Chevallier : Contribution à l'étude de l'émanation du thorium. Thèse de Lyon 1923 : Baur. Thoriumthérapie dans les leucémies chroniques. Thèse de Lyon 1922.

préconisé, semble devoir donner les meilleurs résultats. Le malade de l'observation III va être soumis à cette double médication.

Quand au **mésothorium**, utilisable en injections intraveineuses ou intramusculaires, et au **thorium X**, utilisable en injections intraveineuses, il n'y a jusqu'à présent aucune observation permettant d'en préjuger un résultat favorable, et nous restons dans l'incertitude.

Observations

Observation I

(due à M. le docteur Dufourt)

X.... Henri, 17 mois.

Pas d'antécédents héréditaires. Bonne santé depuis la naissance et développement normal.

Le 1^{er} février 1918, contracte une paratyphoïde B, qui évolue régulièrement en 3 semaines. La contamination vient d'une domestique, elle-même atteinte de paratyphoïde six mois auparavant et restée porteuse de germe. Convalescence normale. Vers le mois d'avril l'enfant semble demeuré pâle et un peu souffreteux.

Le 3 mai : rougeole. L'éruption est confluyente, mais de caractère normaux. La fièvre reste 5 jours à 40° avec de faibles oscillations. Le 6, on est surpris de constater que l'éruption prend un caractère nettement purpurique aux plis du coude et sur les cuisses. Le 7, toute la surface de la jambe est rouge lie-de-vin. La fièvre va en baissant les jours suivants et l'éruption disparaît, mais il persiste encore quelques jours des taches de purpura sur la jambe.

Le 11, la température, qui était aux environs de 37°, fait une soudaine poussée à 39°2. A ce moment on note une **grosse rate** débordant les fausses côtes de 2 travers de doigt. Le ventre est ballonné. Le 12 le purpura disparaît. Il persiste de la bronchite diffuse ; la convalescence se fait mal. La tem-

pérature est franchement irrégulière, coupée tous les 2 ou 3 jours d'accès fébriles à 38°5 ou 39°. On a pratiqué plusieurs injections d'électrargol à chaque accès fébrile.

Le 23, la rate a encore grossi et déborde de 3 travers de doigt. La présence de cette grosse rate et le caractère secondairement purpurique de l'éruption suscitent un **examen de sang** :

G. R. :	3.050.000		
G. B. :	21.000	G. B.	1
H. :	60 %		
V. G. :	0,98	G. R.	145

Formule leucocytaire :

Polynucléaires..	14
Grands mononucléaires..	3
Moyens mononucléaires..	58
Petits lymphocytes..	12

La température, oscillant de 37° à 38°2, irrégulière, persiste. L'enfant reste pâle et abattu. Le 6 juin un examen qualitatif détaillé des leucocytes est fait (se reporter au tableau).

Pendant les mois suivants, l'état reste à peu près stationnaire. La pâleur et l'anémie vont s'accroissant : des souffles vasculaires apparaissent. La rate grossit lentement. Il n'y a aucune modification des ganglions. La température oscille entre 37° et 38° avec parfois un accès.

Le 16 février 1919 :

G. R. :	1.950.000		
G. B. :	10.000	G. B.	1
H. :	30 %		
V. G. :	0,78	G. R.	195

Le 20 avril 1919 :

G. R. :	1.620.000		
G. B. :	8.500	G. B.	1
H. :	20 %		
V. G. :	0,65	G. R.	190

La rate déborde l'ombilic et la ligne médiane ; toujours pas de modifications ganglionnaires. Le foie est un peu gros et dépasse les côtes d'à peu près 2 travers de doigt.

Les formules qualitatives montrent toujours la prédominance d'une grande variété de formes mononucléés, parmi lesquelles quelques grands lymphocytes, et de très rares myélocytes et globules nucléés, ces 2 derniers éléments étant en rapport avec l'âge de l'enfant.

Au début de mai, une séance de Rayons X fut tentée : elle parut faire diminuer la rate, et on constate à la suite un accroissement des polynucléaires qui montèrent à 12 %, tandis que les grands lymphocytes et les formes mononucléés moyennes à type anormal diminuaient de nombre. Mais cette séance fut suivie de plusieurs épistaxis violents qui récidivèrent après une 2^e irradiation et nécessitèrent la suspension du traitement. La fin se produisit peu de jours après, par syncope, au cours d'une très forte hémorragie intestinale.

**Tableau récapitulatif
des examens du sang faits aux différentes périodes
de la maladie :**

Date des examens		6/6	10/10	16/1	16/2	27/4	1/6
		1918	»	1919	»	»	»
Polynucléaires	neutrophiles.	5	5	6	7	7	12
—	éosinophiles.	»	»	»	»	»	»
—	agranuleux..	»	1	2	1	»	»
Cellules de Rieder..		»	1	2	2	0,5	»
Formes de transition..		5	1	5	4	2,5	3
Grands mononucléaires...	..	4	3	8	10	10	7
Moyens	—	40	39	42	44	44	30
Petits	—	13	11	8	9	10	13
Lymphocytes..		13	12	10	10	12	20
Microlymphocytes basophiles		8	8	7	5	8	4
Grands lymphocytes..		14	14	8	7	5	1
Myélocytes..		2	»	2	1	0,5	»
Globules rouges nucléés..	..	0,5	»	1,5	1,5	0,5	»

En somme il s'est agi d'une leucémie lymphoïde à type

splénique pur sans trace de réactions ganglionnaires. Nous avons signalé d'autre part (étude hématologique) les causes de la présence des leucocytes polynucléés divers et leur signification. La cause de la leucémie fut probablement la fièvre typhoïde et la rougeole ne fit que mettre en évidence un processus latent.

Observation II

(Clinique de M. le Professeur Weill)

R... Yvonne, 9 mois, entrée le 9 avril 1920 à la crèche St-Ferdinand, lit n° 7.

La mère amène son enfant parce qu'elle tousse et présente une petite tumeur de la région cervicale droite.

Le père, âgé de 30 ans, ajusteur (20 fr. par jour) est bien portant ; la mère, âgée de 22 ans n'a jamais été malade et ne signale que quelques maux de gorge ; une grossesse normale, accouchement à terme, tumeur placentaire.

L'enfant pèse à la naissance 3 kil. 650. Nourrie au sein pendant un mois, par la mère, elle prend régulièrement du poids, mais elle est pâle. Mise au biberon à un mois, au lait ordinaire, elle engraisse toujours bien mais reste pâle. Elle est constipée depuis sa naissance. Elle tousse depuis 2 jours quand on l'amène à l'hôpital.

L'enfant présente une teinte jaune-verdâtre, cireuse : les muqueuses sont décolorées ; elle a un aspect bouffi, un gros ventre, mais sans œdème vrai. Grosse tête, front bombé, veines du crâne dilatées ; la consistance des os est normale, la fontanelle antérieure est presque fermée.

On note à droite, au niveau de la région sous-maxillaire droite un ganglion dur, de la grosseur d'une noisette, mobile, non adhérent, ni à la peau, ni aux plans profonds. Il existe tout autour quelques petits ganglions durs, isolés, de la gros-

seur d'un pois. Dans l'aisselle droite, 2 petits ganglions ; un au niveau de la région épitrochléenne gauche. Quelques uns très petits aux aines. L'abdomen est gros. On voit quelques grosses veines qui sillonnent la paroi. La rate est grosse, dépassant de 2 travers de doigt, dure. Le foie dépasse aussi de 2 travers de doigt, de consistance normale. Au cœur : souffle systolique dans la région de la pointe, variable. Aux poumons : à la base gauche, râles sous-crépitaants, remontant jusqu'à la partie moyenne du poumon.

Examen du sang :

G. R. :	2.300.000
G. B. :	38.750
H. :	20 %
V. G. :	0,47

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles..	17
Polynucléaires éosinophiles..	3
Myélocytes....	2
Grands mononucléaires..	6
Moyens mononucléaires..	25
Petits mononucléaires..	30
Lymphocytes..	17
Globules rouges nucléés..	3

Le 10 avril 1920 on prescrit des suppositoires avec onguent napolitain à 0 gr. 05. Le Wassermann pratiqué le 17 avril est négatif.

Les mononucléaires présentent une très grande variété de formes : depuis le petit lymphocyte jeune jusqu'au moyen mononucléaire à protoplasma peu basophile et à noyau clair :

Le 17 avril 1920 :

G. R. :	2.263.000
G. B. :	42.625

Même formule leucocytaire.

Le 27 avril : il semble que la rate ait augmenté légèrement : elle dépasse de 3 travers de doigt le rebord costal ; les ganglions sont toujours durs.

Le 3 mai : la rate déborde les fausses côtes de 6 cm. Elle a notablement augmenté depuis le 1^{er} examen ; le ganglion sous-maxillaire droit a pris les dimensions d'une forte noix. Pas de ganglions à l'aisselle ni aux aines. Le foie déborde de 1 travers de doigt, le lobe gauche n'est pas perçu. L'enfant est toujours d'une pâleur de cire. L'examen oculaire, fait par M. le docteur Grandclément, montre un fond d'œil très pâle, sans hémorragies rétinienne, avec papille normale.

Le 5 mai on donne VI gouttes de benzol et du protoxalate de fer Robin, 0 gr. 10. On commence le traitement radiothérapique.

Le 13 mai l'enfant est remmenée par sa mère. On n'en a pas eu de nouvelles depuis.

En résumé, il s'est agi d'un état subleucémique, avec très grosse rate et présence d'un ganglion sous-maxillaire de la grosseur d'une noix. Les autres sont restés de volume normal, ne dépassant pas le stade de micropolyadénite qui se retrouve chez quantité d'enfants. (1)

(1) Nos observ. I et II seront présentées à la Soc. médic. des Hôpitaux de Lyon par MM. Weill et Dufourt.

Nous sommes heureux de pouvoir rapprocher de ces deux observations d'enfants, une observation inédite que nous devons à la bienveillance de M. le Professeur Rieux, qui l'a obligeamment résumée à notre intention (1).

Observation résumée

(due à M. le Professeur Rieux)

B...., garçon de 2 ans, considéré comme atteint d'anémie grave quand nous avons été appelé à le voir (août 1909). Enfant extrêmement pâle et amaigri. L'examen révèle une hypertrophie très nette de la rate, qui déborde de trois travers de doigt l'hypocondre gauche. Foie également hypertrophié, mais proportionnellement moins que la rate ; pas d'adénopathie manifeste. Souffles anémiques. Pas d'anomalie marquée aux autres organes ou appareils.

Examen du sang :

G. R. : 2.800.000

G. B. : 200.000

Formule leucocytaire :

Lymphocytes vrais de petite taille....	64
— — de moyenne taille ...	20
— — de grande taille	4
Lymphocytes à protoplasma élargi	
ou moyens mononucléaires	0,4
Grands mononucléaires	0,4
Polynucléaires neutrophiles	11
Myélocytes neutrophiles....	0,1
Globules rouges nucléés	0,1

(1) Observation citée par le Prof. Rieux dans son traité d'Hématologie.

Pas d'éosinophiles. Pas d'altération profonde des hémalies, en dehors d'un peu d'anisocytose et de poïkilocytose.

L'enfant était malade depuis plusieurs mois quand nous l'avons vu. Il a succombé environ deux mois après notre examen, que nous n'avons pas pu renouveler. La mort est survenue par cachexie progressive. Pas d'autopsie.

Observation III (1)

(due à M. le Médecin-Major de 1^{re} Classe Fontanel ;
recueillie par le Médecin-Aide-Major Millischer).

N... J. C..., cultivateur :

Sans antécédents notables héréditaires, collatéraux, personnels.

Incorporé normalement en novembre 1922.

A des épistaxis fréquents depuis l'âge de 16 ans, surtout en été. A subi sans incidents particuliers les vaccinations antivariolique et antityphoïdique. A fait son service régulièrement, sans incidents.

En juillet 1923, après un effort violent pour soulever un lourd fardeau, il ressent une vive douleur dans l'hypochondre gauche et remarque le soir que l'abdomen est plus tendu à gauche. La douleur persistant, il entre à l'hôpital dans un service chirurgical.

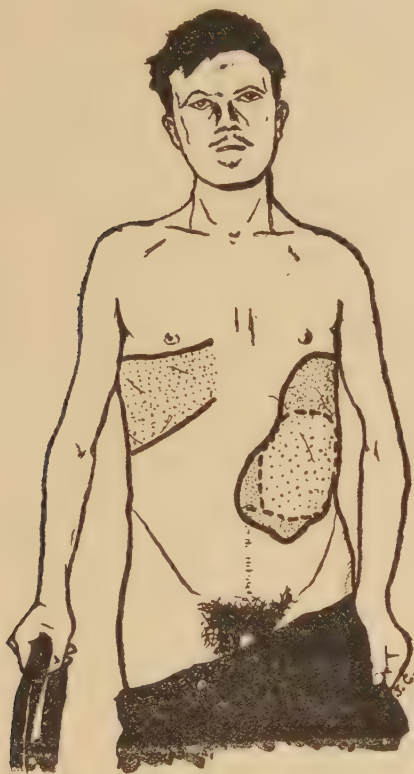
On constate une masse abdominale volumineuse faisant corps avec la rate. Un examen hématologique permet de préciser le vrai diagnostic : celui de leucémie lymphoïde.

Il entre dans notre service le 28 août 1923.

Le malade est pâle, ses muqueuses sont décolorées, l'aspect est un peu bouffi. Il se plaint seulement d'une douleur

(1) Observation présentée à la Société médicale des Hôpitaux de Lyon, le 13 novembre 1923.

et d'une sensation de tension dans l'abdomen à gauche. Pas d'asthénie, pas de maladies, pas d'essoufflement, seulement des épitaxis de plus en plus fréquents.



Obs. III. — N... Jean-Claude, 21 ans.

— Rate et foie délimités par la palpation et la percussion, le 10 septembre. — — — Rate, le 10 octobre.

Le 6 novembre la rate a les mêmes dimensions que le 10 sept.

L'augmentation de volume de la rate est facilement reconnue. Très allongée dans le sens vertical (20 centimètres), elle remonte jusqu'à la 5^e côte, refoulant le diaphragme, le poumon, le cœur, le foie. Elle descend jusqu'à deux travers de

doigt au-dessous de l'ombilic, dépassant la ligne médiane. L'organe est dur, non douloureux, présentant une forte encoche sur son bord antérieur. L'auscultation révèle un souffle systolique comparable à celui d'un utérus gravide. A la palpation, on sent en un point une légère crépitation neigeuse.

Le foie légèrement augmenté de volume déborde le rebord costal de 2 à 3 cm. Pas de sensibilité anormale, L'abdomen est tendu et la palpation profonde n'est pas possible. Pas de sensation nette de masse représentant les ganglions mésentériques.

On note un ganglion rétromaxillaire, à droite, gros comme une noisette ; les ganglions inguinaux sont hypertrophiés, surtout à droite, dépassant légèrement le stade de micro-polyadénite. La recherche des autres ganglions superficiels est négative.

Le cœur et les poumons, bien que refoulés, ne présentent aucun signe anormal. La tension artérielle est de 115-60 (Pachon-Gallavardin). Les ganglions trachéo-bronchiques sont normaux à l'examen radioscopique. Il existe des troubles digestifs très légers : alternatives de diarrhée et constipation dues vraisemblablement à l'action compressive que la tumeur splénique exerce sur le colon.

Examen hématologique du 28 août : Coagulation après sédimentation des globules rouges en 7 minutes. Le caillot se rétracte à peine.

Numération globulaire :

Hématies : 1.900.000.

Globules blancs : 360.000.

Hémoglobine : 45 %.

Valeur globulaire sensiblement normale.

Résistance globulaire normale.

Formule hématologique :

G. R. : Poikilocytose — anisocytose — polychromato-philie

— très rares normoblastes ou mégaloblastes (quelques unités par lame).

Globulins : Très rares, moins de 1 pour 100 hématies. Isolés.

G. B. : (Se reporter au tableau récapitulatif). Les *moyens mononucléaires*, éléments dominants, ont une taille variant de 9 à 12 μ . Leur protoplasma est coloré en bleu très clair et contient quelques granulations azurophiles. Le noyau, de forme régulière, est bien, mais irrégulièrement, coloré, en demi-teinte par rapport à la coloration très intense du noyau des lymphocytes. Un certain nombre de mononucléaires de taille moyenne présente des noyaux déformés.

Nous appelons *formes de dégénérescence* des taches à trame réticulée et irrégulière ayant la teinte caractéristique des noyaux, représentant à notre avis des noyaux en voie de destruction.

Les *polynucléaires* sont remarquables par leur noyau très polylobé.

Le traitement par le *benzol* est essayé avec une très grande prudence : de V à L gouttes en 17 jours (du 10 au 17 septembre). On cesse la médication parce que le chiffre des globules rouges est tombé à 1.200.000. Les globules blancs ont diminué dans une moindre proportion : 280.000. Les épitaxis sont devenus quotidiens.

Quelques jours après la cessation du *benzol*, les globules blancs tombaient à 90.000, alors que le chiffre des globules rouges avait tendance à remonter : 1.260.000 ; ce qui semble démontrer que l'action hématodestructrice est plus rapide que l'action leucodestructrice mais que celle-ci, pour être lente n'en est pas moins intense.

Le *benzol* a aussi déterminé une modification du pourcentage des globules blancs. La modification principale porte sur l'augmentation des noyaux altérés et chevelus qui semblent représenter les formes de dégradation des moyens mono-

nucléaires. C'est sur ces moyens mononucléaires que semble avoir agi électivement le médicament.

La rate diminuait dans de notables proportions. Le poids fléchissait de 60 k. à 57 k. 800. A partir du 13 octobre, la rate augmente progressivement de volume, le chiffre des globules blancs se relève — 245.000 le 23 octobre — celui des globules rouges de même — 1.550.000. Le 6 novembre l'état splénique et hématologique est sensiblement ce qu'il était avant la médication :

G. R. : 1.660.000.

• G. B. : 300.000.

Le 10 novembre, on commence un traitement par les émanations de thorium, qui sera complété par la radiothérapie. L'état reste défectueux et le malade présente une somnolence marquée.

**Tableau récapitulatif des formules leucocytaires
à différentes périodes de la maladie.**

	28 Août		6 Novembre	
	%	par mmc.	%	par mmc.
Moyens mononucléaires :				
a) - à noyau arrondi...	91	327.600	80,7	242.000
b) - à noyau boursoufflé...	0,9	3.240	1,3	4.000
Lymphocytes...	2,1	7.560	3	9.000
Grands mononucléaires...	1,2	4.320	1,2	3.500
Formes de dégénérescence...	0,9	3.240	8,2	24.500
Lymphoblastes...	0,3	1.080	0,3	1.000
Polynucléaires neutrophiles...	2,7	9.720	4,7	14.000
Polynucléaires éosinophiles...	0,3	1.080	0,5	1.500
Myélocytes...	0,6	1.920	0,1	500

En résumé : leucémie lymphoïde chronique à type splénique presque pur, à formule : type moyen mononucléaire (splénocytes) ; restée méconnue du malade lui-même pendant un temps certainement long, mais impossible à déterminer, révélée fortuitement à une période avancée de son évolution. Anémie grave par son intensité, mais réaction myéloïde indiscutable et troubles de l'équilibre sanguin. Résultats peu satisfaisants d'une thérapeutique par le benzol.

CONCLUSIONS

I. — Il existe une leucémie lymphoïde chronique à forme splénique qui est **rare** (17 cas publiés à ce jour), **paradoxe** au moins en apparence, puisque la splénomégalie est le signe clinique dominant comme dans la leucémie myéloïde, et que la formule leucocytaire est à prédominance lymphocytaire ou mononucléaire, comme dans la leucémie lymphoïde.

II. — C'est à la période d'état que l'affection est presque toujours reconnue. La constatation d'une rate parfois très volumineuse et l'examen hématologique fixent le diagnostic exact. Quand à la période du début, elle est imprécise, marquée par des troubles de l'état général, quelquefois par des hémorragies. Exceptionnellement c'est une maladie infectieuse qui paraît déclancher le processus pathologique.

III. — Cette leucémie se réalise sous deux formes :

- a) **La forme splénique pure** dans laquelle la splénomégalie reste isolée.
- b) **La forme associée** dans laquelle la splénomégalie

est suivie ou s'accompagne d'hypertrophie ganglionnaire profonde et superficielle. Au point de vue de la formule leucocytaire on peut différencier :

a) Une **lymphocyto-leucémie** quand ce sont les lymphocytes vrais de petite taille qui sont les éléments les plus nombreux.

b) Une **splénocyto-leucémie** quand ce sont des moyens mononucléaires ou splénocytes qui prédominent. (Touraine).

D'ailleurs les types hématologiques ne se superposent pas aux types cliniques.

IV. — A côté de l'hypermononucléose, il est important de signaler la diminution du nombre des hématies. L'**anémie** est la règle, mais dans certains cas elle domine le tableau à cause de son intensité. Le rapport GB/GR paraît un bon guide pour le pronostic, qui est d'autant plus grave que le rapport se rapproche de l'unité. De plus, les recherches hématologiques complètes ont permis de constater qu'à côté de l'état leucémique et de l'anémie il pouvait exister des troubles encore plus complexes : anthématoblastie, coagulation à type plasmatique après sédimentation, irrétractibilité du caillot, c'est-à-dire un ensemble de signes groupés sous la dénomination d'**hémogénie**.

V. — La complexité de ces faits appelle de nouvelles recherches. L'étude du sang doit être aussi complète que possible. Les constatations précises aux points de vue cytologique et biologique pourront apporter quelques éclaircissements à la pathogénie et à l'étiologie de cette affection si curieuse.

Il n'est possible pour l'instant de donner aucune indication précise dans cet ordre d'idées. La leucémie à forme splénique est au moins aussi énigmatique que les autres types de leucémie.

VI. — L'évolution, autant que l'on en peut juger, est presque toujours assez longue. Certains cas semblent avoir une évolution plus rapide avec poussées fébriles, les rapprochant peut-être de la leucémie aiguë.

Laissée à elle-même l'affection a un pronostic fatal.

VII. — Les essais thérapeutiques peuvent nous donner l'espoir sinon d'une guérison, au moins d'une longue amélioration.

La **radiothérapie** a donné des résultats intéressants mais inconstants. Il est possible que, combinée avec la **thoriumthérapie** les résultats soient encore meilleurs.

Le **benzol** nous paraît une arme dangereuse, à double tranchant, détruisant certainement les leucocytes, mais non moins certainement les globules rouges, et faisant augmenter les hémorragies.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
E. WEILL.

LE DOYEN,
Vu :
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 7 novembre 1923.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Observations

- BLACHE. — Bull. Acad. de Médecine. 29 janvier 1856.
- ISAMBERT ET ROBIN. — Compte-rendus de la soc. de Biologie. 1856. p. 71.
- HAYEM ET G. LION. — Soc. méd. des Hôp. de Paris. 9 mars 1900. (2 observations).
- H. VINCENT. — Soc. méd. des Hôp. de Paris. 9 mars 1900.
- F. WIDAL ET P. MERCKLEN. — Soc. méd. des Hôp. de Paris. 16 mars 1900.
- E. HIRTZ ET M. LABBÉ. — Soc. méd. des Hôp. de Paris. 16 mars 1900.
- HOUDÉ. — Traitement de la leucémie lymphatique par la radiothérapie. — (Observ. de Joachim). — Thèse de Paris. 1908.
- BÉCLÈRE. — Soc. méd. des Hôp. de Paris. 18 février 1910.
- DAVID ET DESPLATS. — Soc. méd. des Hôp. de Paris. 11 mars 1910.
- A. TOURAINE. — Soc. méd. des Hôp. de Paris. 22 juillet 1910.
- MANDLEBAUM. — Journ. of exper. Medicine. 26 février 1912 (un cas de maladie de Gaucher).
- TURETTINI. — XVI^e Congrès français de Médecine. Paris. Octobre 1922.
- TAPIE. — Soc. méd. des Hôp. de Paris. 8 décembre 1922.

II. — Bibliographie générale

- BOUDET. — La leucémie aiguë. Thèse de Paris. 1910.
- RIEUX. — Précis d'Hématologie et de cytologie, collection Testut. Paris 1911.
- ROQUE. — Nature et traitement des leucémies chroniques : clinique magistrale du 30 mars 1922 ; Journal de médecine de Lyon : 20 avril 1922.
- TOURAINE. — Variétés cliniques de la leucémie lymphoïde chronique. Journal médical français. Octobre 1922.
- A. LEMAIRE. — SABRAZÈS. — Signification pathol. des globules blancs anormaux du sang. — XVI^e Congrès de Médecine français. Paris. Octobre 1922.
-

